



بررسی شیوع مهار کننده های فاکتور های انعقادی VIII و IX در بیماران هموفیلی A و B استان قزوین در سال ۱۳۹۴-۵

Prevalence of factor VIII and IX inhibitors in patients with hemophillia Aand B in ۱۳۹۴-۵ in Qazvin



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: هادی موسی خانی

کلمات کلیدی: هموفیلی A، هموفیلی B، مهار کننده های فاکتور های انعقادی ۸ و ۹، بتسدا



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۱۶۸۴
عنوان فارسی طرح	بررسی شیوع مهار کننده های فاکتور های انعقادی VIII و IX در بیماران هموفیلی A و B استان قزوین در سال ۱۳۹۴-۵
عنوان لاتین طرح	Prevalence of factor VIII and IX inhibitors in patients with hemophillia Aand B in ۱۳۹۴-۵ in Qazvin
کلمات کلیدی	هموفیلی A، هموفیلی B، مهار کننده های فاکتور های انعقادی ۸ و ۹، بتسدا
نوع طرح	
نوع مطالعه	

ضرورت انجام تحقیق

بیماران هموفیلی در برابر فاکتورهای انعقادی که به منظور درمان به آنان تجویز می شود آنتی بادی هایی می سازند که به آن مهارکننده اطلاق می شود. مهار کننده ها علت اصلی مور تالیتی و موربیدیته در هموفیلی می باشد و وجود مهار کننده ها یکی از مهمترین چالش ها در درمان هموفیلی است. بیماران با هموفیلی که آنتی بادی مهارکننده دارند مستعد خونریزی های شدید هستند و درمان این افراد نسبت به افرادی که مهارکننده ندارند هم پر هزینه تر و هم مشکل تر می باشد. تاکنون در این زمینه چندین مطالعه در استان های مختلف کشور انجام شده ولی این مطالعه برای اولین بار در استان قزوین انجام می شود. با توجه به مطالب فوق الذکر می توان اشاره کرد که مهارکننده ها چالش بزرگی را در درمان هموفیلی ها ایجاد می کنند که هدف این مطالعه در مرحله ی اول تعیین شیوع مهارکننده ها در بیماران هموفیلی A و B استان می باشد که با تشخیص زودرس بتوانیم در مواقع خونریزی از عوامل درمانی جایگزین و موثرتر استفاده کنیم که این امر منجر به پیشگیری از اختلالات دائمی و پایدار در ارگان های مختلف این بیماران خواهد شد. در نتیجه از کیفیت زندگی مناسب و طول عمر کافی برخوردار خواهند شد.

هدف کلی

تعیین شیوع مهار کننده های فاکتور های انعقادی VIII و IX در بیماران هموفیلی A و B استان قزوین در سال ۱۳۹۴-۵

خلاصه روش کار

این مطالعه یک پژوهش توصیفی است. محدوده ی سنی بیماران مورد مطالعه ۲-۴۲ سال می باشد نمونه گیری به صورت سر شماری انجام می شود. ۴۶ بیمار هموفیلی A و ۳ مورد هموفیلی B که به صورت فعال به بخش هماتولوژی مراجعه می کنند را جهت آزمایش تعیین تیتراژ مهار کننده به مرکز جامع هموفیلی تهران می فرستیم و در این مرکز از بیماران نمونه ی خون گرفته می شود نمونه بررسی می شود و نتیجه ی آزمایش در اختیار بیمار قرار می گیرد. سپس بر اساس آزمایشات انجام شده محاسبات آماری را انجام می دهیم.



اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
هادی موسی خانی	استاد راهنمای اول	استاد راهنما		Drmousakhanihadi@gmail.com
شبمنم جلیل القدر	استاد مشاور	استاد مشاور	تخصص	shabnam_jalilolgadr@yahoo.com
زهره یزدی	مشاور آماری	آنالیز آماری	تخصص	yazdizohreh@yahoo.com



اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	هموفیلی A و B بعد از بیماری وون ویلبراند شایع ترین بیماری خونریزی دهنده هستند. اولین تظاهر بیماری عموماً به صورت خون ریزی غیر معمول در یک فرد مذکر می باشد. پاتوفیزیولوژی هر دو بیماری کمبود یا اختلال پروتئین های انعقادی به ترتیب فاکتور ۸ در هموفیلی A و فاکتور ۹ در هموفیلی B می باشد. درمان این بیماری تزریق فاکتورهای انعقادی است. تزریق فاکتورهای انعقادی ممکن است باعث شروع پاسخ ایمنی بدن در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور VIII و فاکتور IX شود. و در واقع مهارکننده ها آنتی

بادی های ضد فاکتور VIII یا فاکتور IX هستند که فعالیت لخته شدن را مختل می کنند. معمولا اولین نشانه ی ایجاد مهارکننده شکست درمان جایگزینی فاکتور است (متوقف نشدن خون ریزی) که و به طور کمتر شایع ، مهار کننده ها در طول غربالگری های معمول برای پی گیری شناسایی می شوند. تقریبا در ۳۰٪ بیماران با هموفیلی A و با میزان بسیار کمتر در هموفیلی B، آلو انتی بادی ها (مهار کننده ها) ایجاد می شوند که مستقیما بر علیه فاکتور VIII وارد عمل می شوند و باعث خنثی سازی و از بین رفتن اثر انعقادی این فاکتور می شوند. به هر حال مهار کننده ها علت اصلی مور تالیتی و موربیدیتی در هموفیلی می باشد و وجود مهار کننده ها یکی از مهمترین چالش ها در درمان هموفیلی است. بیماران با هموفیلی که آنتی بادی مهارکننده دارند مستعد خونریزی های شدید هستند و درمان این افراد نسبت به افرادی که مهارکننده ندارند هم پر هزینه تر و هم مشکل تر می باشد. هدف این مطالعه تعیین شیوع مهارکننده ها در بیماران هموفیلی A و B استان می باشد که با تشخیص زودرس بتوانیم در مواقع خونریزی از عوامل درمانی جایگزین و موثرتر استفاده کنیم که این امر منجر به پیشگیری از اختلالات دائمی و پایدار در ارگان های مختلف این بیماران خواهد شد. در نتیجه از کیفیت زندگی مناسب و طول عمر کافی برخوردار خواهند شد.

پیشینه طرح

تاکنون در این زمینه چندین مطالعه در سراسر جهان از جمله کانادا، هند، آفریقا، فرانسه و چندین کشور دیگر انجام شده، هم چنین در ایران در استان های مختلف کشور از جمله سمنان (آقای کمپانی و همکارانش)، استان سیستان و بلوچستان (دکتر پیمان عشقی)، استان تهران (دکتر مهدی زاده همچنین دکتر شریفیان و همکاران) و در استان کرمان (دکتر زاهدی و همکاران) این مطالعه انجام گرفته و مقادیر مهار کننده ثبت گردیده.

فهرست کلی فصول

اطلاعات مربوط به مجریان و همکاران اصلی طرح اطلاعات مربوط به طرح پژوهشی: عنوان طرح به فارسی عنوان طرح به انگلیسی بیان مسأله و بررسی متون اهداف و فرضیات اطلاعات مربوط به روش اجرای طرح : نوع مطالعه روش اجرا و طراحی تحقیق جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها جدول متغیرها محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات ملاحظات اخلاقی زمان لازم برای اجرای طرح اطلاعات مربوط به هزینه ها منابع مأخذ برگه ی اطلاعاتی که در مورد هر یک از بیماران تکمیل می گردد نمونه برگه اطلاع رسانی نمونه برگه رضایت نامه

هدف از اجرا

به هر حال مهار کننده ها علت اصلی مور تالیتی و موربیدیتی در هموفیلی می باشد و وجود مهار کننده ها یکی از مهمترین چالش ها در درمان هموفیلی است. بیماران با هموفیلی که آنتی بادی مهارکننده دارند مستعد خونریزی های شدید هستند و درمان این افراد نسبت به افرادی که مهارکننده ندارند هم پر هزینه تر و هم مشکل تر می باشد. (۳) تاکنون در این زمینه چندین مطالعه در استان های مختلف کشور انجام شده ولی این مطالعه برای اولین بار در استان قزوین انجام می شود. با توجه به مطالب فوق الذکر می توان اشاره کرد که مهارکننده ها چالش بزرگی را در درمان هموفیلی ها ایجاد می کنند که هدف این مطالعه در مرحله ی اول تعیین شیوع مهارکننده ها در بیماران هموفیلی A و B استان می باشد که با تشخیص زودرس بتوانیم در مواقع خونریزی از عوامل درمانی جایگزین و موثرتر استفاده کنیم که این امر منجر به پیشگیری از اختلالات دائمی و پایدار در ارگان های مختلف این بیماران خواهد شد. در نتیجه از کیفیت زندگی مناسب و طول عمر کافی برخوردار خواهند شد. الف-هدف اصلی طرح (General Objective): تعیین شیوع مهار کننده های فاکتور های انعقادی VIII و IX در بیماران هموفیلی A و B استان قزوین در سال ۱۳۹۴-۵ ب-اهداف فرعی (۱) (Specific Objectives): تعیین سطح مهار کننده ی فاکتور ۸ در هموفیلی A ۲. تعیین سطح مهار کننده ی فاکتور ۹ در هموفیلی B ۳. تعیین سطح مهار کننده ی فاکتور ۸ بر حسب سن بیماران مبتلا به هموفیلی A ۴. تعیین سطح مهار کننده ی فاکتور ۸ بر حسب شدت بیماری در بیماران مبتلا به هموفیلی A ۵. تعیین سطح مهار کننده ی فاکتور ۹ بر حسب سن بیماران مبتلا به هموفیلی B ج-اهداف کاربردی (Applied Objectives): با تعیین شیوع مهار کننده ها در بیماران استان و ارتباط آن با سن و شدت بیماری با به کار بردن داروهای مخصوص می توانیم از اختلالات و عوارض ماندگار و جبران ناپذیر جلوگیری کنیم که هم کیفیت زندگی را افزایش دهیم و هم از نظر اقتصادی به نفع جامعه است.

فرضیات یا سوالات پژوهشی	<p>۱) سطح مهار کننده ی فاکتور ۸ در بیماران مبتلا به هموفیلی A استان قزوین چقدر است؟ ۲) سطح مهار کننده ی فاکتور ۹ در بیماران مبتلا به هموفیلی B استان قزوین چه قدر است؟ ۳) سطح مهار کننده ی فاکتور ۸ بر حسب سن بیماران هموفیلی A چقدر است؟ ۴) سطح مهار کننده ی فاکتور ۸ بر حسب شدت بیماری هموفیلی A چقدر است؟ ۵) سطح مهار کننده ی فاکتور ۹ بر حسب سن بیماران هموفیلی B چقدر است؟</p>
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	انجمن های هموفیلی انجمن های حمایت از بیماری های خاص انجمن دارو سازان انجمن هماتولوژیست ها
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	-
کلید واژه های فارسی	هموفیلی B هموفیلی A مهار کننده ی فاکتور ۹ مهار کننده ی فاکتور ۸ بتسدا
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	<p>روش اجرا و طراحی تحقیق Research & Methodology (Design): این مطالعه یک پژوهش توصیفی است. محدوده ی سنی بیماران مورد مطالعه ۴۲-۲۰ سال می باشد نمونه گیری به صورت سر شماری انجام می شود. ۴۶ بیمار هموفیلی A و ۳ مورد هموفیلی B که به صورت فعال به بخش هماتولوژی مراجعه می کنند و ۱۷ نفر از هموفیلی های A با میزان فاکتور کمتر از ۱٪ شدید در نظر گرفته می شوند. بیماران را جهت آزمایش تعیین تیترا مهار کننده به مرکز جامع هموفیلی تهران می فرستیم و در این مرکز از بیماران نمونه ی خون گرفته می شود نمونه بررسی می شود و نتیجه ی آزمایش در اختیار بیمار قرار می گیرد. بیمار برگه ی نتیجه ی آزمایش را در اختیار ما قرار داده و سپس بر اساس آزمایشات انجام شده محاسبات آماری را انجام می دهیم. روش نمونه گیری: از تمام بیماران (۴۹ بیمار) مراجعه کننده نمونه خون وریدی به میزان ۵ سی سی گرفته می شود و به نسبت ۹ به ۱ با سیترات سدیم $gr/dl \times 3$ به خوبی مخلوط می گردد و سپس به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ می گردد تا پلاسما های فاقد پلاکت به دست آید. تست مقدماتی زمان پروترومبین فعال شده (aptt mix) بر روی مخلوطی از حجم مساوی (۱:۱) پلاسما ی بیمار و پلاسما ی ذخیره که نمونه ی پلاسما ی افراد سالم می باشد انجام می گیرد. نمونه ی افراد دارای مهار کننده زمان انعقادشان ۱۰-۸ ثانیه بیشتر از نمونه ی کنترل است. سپس برای تمامی نمونه های بیماران، یک محلول رقیق انکوباسیون NET تشکیل از محلول ۲/۰ سی سی پلاسما ی ذخیره و ۲/۰ سی سی پلاسما ی بیمار تهیه می کنیم. پس از ۲ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه ی سانتی گراد، بر روی آنها آزمایش بتسدا انجام می دهیم. محدوده ی مرجع برای مهار کننده، واحد بتسدا می باشد. یک واحد مقدار مهار کننده ای است که ۵۰٪ از فاکتورهای انعقادی را مهار می کند. وجود تیترا مهار کننده کمتر از ۵ واحد بعنوان زود گذر و تیترا بیشتر یا مساوی ۵ واحد به عنوان افراد با پاسخ بالا تلقی می گردد کلیه ی آزمایشات در مرکز جامع هموفیلی تهران انجام می شود. جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری (Sampling Procedures): تمام بیماران مبتلا به هموفیلی A و B که در بخش هماتولوژی بیمارستان قدس پرونده داشته و به صورت فعال مراجعه می کنند. روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها: داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS، آمار توصیفی (فراوانی مطلق و نسبی - میانگین و انحراف معیار) و آزمون تحلیلی کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار می گیرند.</p>
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	<p>اهداف کاربردی با تعیین شیوع مهار کننده ها در بیماران استان و ارتباط آن با سن و شدت بیماری با به کار بردن داروهای مخصوص می توانیم از اختلالات و عوارض ماندگار و جبران ناپذیر جلوگیری کنیم که هم کیفیت زندگی را افزایش دهیم و هم از نظر اقتصادی به نفع جامعه است.</p>
کلید واژه های فارسی بازنگاری شده	هموفیلی B هموفیلی A مهار کننده ی فاکتور ۹ مهار کننده ی فاکتور ۸ بتسدا

Company F, Rezaei N, Aliasgharpour M. Prevalence of factor VIII inhibitor in patients with hemophilia A in Sanandaj. *Hematology & Oncology* ۲۰۱۲; ۱۲۷-۱۳۱.

۲. Eshghi P. Prevalence of factor VIII and IX inhibitor in patients with hemophilia A and B in Zahedan. *Hematology* ۲۰۱۴; ۱۷(۶): ۱-۸.

۳. Mehdizadeh M, Kardoost M, Zamani G, Baghaeepour MR, Sadeghian K, Pourhoseingholi MA. Occurrence of haemophilia in Iran. *Haemophilia* ۲۰۰۹; ۱۵(۱): ۳۴۸-۵۱.

۴. Sharifian R, Hoseini M, Safai R, Tugeh Gh, Ehsani AH, Lak M, et al. Prevalence of inhibitors in a population of ۱۲۸۰ hemophilia A patients in Iran. *Acta Medica Iranica* ۲۰۰۳; ۴۱(۱): ۶۶-۸.

۵. Zahedi MJ, Darvish Moghadam S. Frequency of hepatitis B and C infection among hemophilic patients in Kerman (Persian). *Journal of Kerman University of Medical Sciences* ۲۰۰۴; ۱۱(۳): ۱۳۱-۵.

فهرست منابع و مراجع علمی داخلی

۱. Philip Lanzkowsky, manual of pediatrics hematology and oncology. fifth ed. ۲۰۱۱; ۳۹۶-۴۰۶.

۲. Lee G, Forester J. Wintrobe's clinical hematology. ۲nd ed. Philadelphia: Saunders ۲۰۰۰; volume ۲; ۱۶۸۵-۷۵۸.

۳. Behrman R, Kligman R, Janson H. Nelson text book of pediatrics ۲۰th ed. Philadelphia: Saunders ۲۰۱۵, volume ۲; ۲۳۸۵-۲۳۸۸.

۴. Pinto P, Shelar T, Nawadkar V, Mirgal D, Mukaddam A, Nair P, Kasatkar P, Gaikwad T, Ali S, Jadli A, Patil R, Parihar A, Shanbhag S, Kulkarni B, Ghosh K, Shetty S. The Epidemiology of FVIII Inhibitors in Indian Haemophilia A Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus*. ۲۰۱۴ Dec; ۳۰(۴): ۳۵۶-۶۳.

۵. Borhany M, Kumari M, Shamsi T, Naz A, Farzana T. Frequency of factor VIII (FVIII) inhibitor in haemophilia A. *J Coll Physicians Surg Pak*. ۲۰۱۲ May; ۲۲(۵): ۲۸۹-۹۳.

۶. Vézina C, Carcao M, Infante-Rivard C, Lillicrap D, Stain AM, Paradis E, Teitel J, Rivard G. Incidence and risk factors for inhibitor development in previously untreated severe haemophilia A patients born between ۲۰۰۵ and ۲۰۱۰. *Haemophilia*. ۲۰۱۴ Nov; ۲۰(۶): ۷۷۱-۶.

۷. Balôgôgô PN, Tagny CT, Ndoumba A, Mbanya D. FVIII and FIX inhibitors in people living with hemophilia in Cameroon, Africa: a preliminary study. *Int J Lab Hematol*. ۲۰۱۴ Oct; ۳۶(۵): ۵۶۶-۷۰.

۸. Fischer K, Iorio A, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Gilman EA, Makris M; EUHASS participants. Inhibitor development in non-severe haemophilia across Europe. *Thromb Haemost*. ۲۰۱۵ Aug; ۱۳۱(۴): ۱۱۴۴-۵.

۹. Schoppmann A, Waytes AT. Factor VIII inhibitor and severity of hemophilia. *Thromb Haemost* ۱۹۹۶; ۷۶(۲): ۲۸۰-۱.

۱۰. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Güngör T, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* ۱۹۹۲; ۳۳۹(۸۷۹۳): ۵۹۴-۸.

۱۱. Oren H, Yapark L, Irken G. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. *Acta Hematology* ۱۹۹۹; ۱۰۲(۱): ۴۲-۶۰.

۱۲. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, Borel Derlon A, Chambost H, Moreau P, et al. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and

فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

evaluation of immune tolerance. Thromb Haemost ۱۹۹۸; ۸۰(۵): ۷۷۹-۸۳. ۱۳. Sultan Y. Prevalence of inhibitors in a population of ۳۴۳۵ patients in France. France hemophilia study group. Thromb Haemost ۱۹۹۲; ۶۷(۶): ۶۰۰-۲. ۱۹. Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, Schwaab R, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, Siegmund B, Reitter-Pfoertner SE, van der Bom JG, Fijnvandraat KINSIGHT Study Group. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. Thromb Haemost. ۲۰۱۵ Jul; ۱۳۷(۷): ۱۲۱۷-۳۵. ۱۵. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH; United States Hemophilia Treatment Center Network. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. Am J Hematol. ۲۰۱۵ May; ۹۰(۵): ۴۰۰-۵.

<p>تقریباً در ۳۰٪ بیماران با هموفیلی A و با میزان بسیار کمتر در هموفیلی B، آلو انتی بادی ها (مهار کننده ها) ایجاد می شوند که مستقیماً بر علیه فاکتور VIII وارد عمل می شوند و باعث خنثی سازی و از بین رفتن اثر انعقادی این فاکتور می شوند. به این ترتیب مهار کننده ها علت اصلی مور تالیتی و موربیدیته در هموفیلی می باشد و وجود مهار کننده ها یکی از مهمترین چالش ها در درمان هموفیلی است. بیماران با هموفیلی که آنتی بادی مهار کننده دارند مستعد خونریزی های شدید هستند و درمان این افراد نسبت به افرادی که مهار کننده ندارند هم پر هزینه تر و هم مشکل تر می باشد. در نتیجه ی اجرای طرح تعیین و در واقع با تعیین شیوع مهار کننده ها در بیماران هموفیلی A و B در استان قزوین در این مطالعه می توانیم با تشخیص زودرس در مواقع خونریزی از عوامل درمانی جایگزین و موثرتر استفاده کنیم که این امر منجر به پیشگیری از اختلالات دائمی و پایدار در ارگان های مختلف این بیماران خواهد شد و در نتیجه این بیماران از کیفیت زندگی مناسب و طول عمر کافی برخوردار خواهند شد.</p>	<p>خلاصه نتیجه اجرای طرح</p>
<p>پژوهش های در حال اجرا: بررسی میزان کلسیم و فسفر در بیماران تالاسمی استان قزوین بررسی نتایج اسپرومتری در بیماران تالاسمی استان قزوین نتایج درمانی با داروی PTH در بیماران تالاسمی مبتلا به پوکی استخوان</p>	<p>سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران</p>
<p>بیماران هموفیلی در برابر فاکتورهای انعقادی که به منظور درمان به آنان تجویز می شود آنتی بادی هایی می سازند که به آن مهار کننده اطلاق می شود. تقریباً در ۳۰٪ بیماران با هموفیلی A و با میزان بسیار کمتر در هموفیلی B، این آلو انتی بادی ها (مهار کننده ها) ایجاد می شوند که مستقیماً بر علیه فاکتور VIII وارد عمل می شوند و باعث خنثی سازی و از بین رفتن اثر انعقادی این فاکتور می شوند. به این ترتیب مهار کننده ها علت اصلی مور تالیتی و موربیدیته در هموفیلی می باشد و وجود مهار کننده ها یکی از مهمترین چالش ها در درمان هموفیلی است. بیماران با هموفیلی که آنتی بادی مهار کننده دارند مستعد خونریزی های شدید هستند و درمان این افراد نسبت به افرادی که مهار کننده ندارند هم پر هزینه تر و هم مشکل تر می باشد. با تعیین شیوع مهار کننده ها در بیماران هموفیلی A و B در استان قزوین در این مطالعه می توانیم با تشخیص زودرس در مواقع خونریزی از عوامل درمانی جایگزین و موثرتر استفاده کنیم که این امر منجر به پیشگیری از اختلالات دائمی و پایدار در ارگان های مختلف این بیماران خواهد شد و در نتیجه این بیماران از کیفیت زندگی مناسب و طول عمر کافی برخوردار خواهند شد.</p>	<p>خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده</p>
<p>کلیه ی آزمایشات در مرکز جامع هموفیلی تهران به صورت رایگان انجام می شود.</p>	<p>What Requirements Are Met</p>
<p></p>	<p>ملاحظات گروه</p>
<p></p>	<p>ملاحظات ناظر</p>
<p>قزوین - دانشگاه علوم پزشکی قزوین - دانشکده پزشکی</p>	<p>Home Address</p>

بیان مسأله و بررسی متون

بیان مسأله: بعد از بیماری وون ویلبراند شایع ترین بیماری خونریزی دهنده هموفیلی A و B است. و در واقع شایع ترین و خطرناک ترین بیماری انعقادی مربوط به کمبود فاکتورها می باشند. شیوع هموفیلی ۱ در ۶۰۰۰ تولد زنده ی پسر می باشد. حدود ۸۵٪ هموفیلی مربوط به کمبود فاکتور VIII (هموفیلی A) و ۱۵-۱۰٪ مربوط به کمبود فاکتور IX (هموفیلی B) می باشد. جالب این جاست که هر دو نوع هموفیلی با انسیدانس مشابه در تمامی نژادها و در مناطق مختلف دنیا بروز می کنند. این دو نوع هموفیلی از نظر کلینیکی قابل افتراق نیستند و اولین تظاهر بیماری عموماً به صورت خونریزی غیر معمول در یک فرد مذکر می باشد. این بیماری قبل از تولد نیز با CVS در هفته ی ۱۲-۱۰ و آمنیوسنتز هفته ی ۱۲ به بعد قابل تشخیص است. (۱) هموفیلی براساس توارث مندل به صورت وابسته به جنس مغلوب به ارث می رسد، لذا در جنس مذکر بروز پیدا می کند. البته در جنس مونث نیز در شرایط خاص مثل عدم وجود یک کروموزوم X یا غیر فعال شدن آن (لیونیزاسیون) خود را نشان می دهد. هموفیلی به ۲ دسته ی A و B تقسیم می شود. هموفیلی A به نام هموفیلی کلاسیک نیز شناخته می شود. پاتوفیزیولوژی هر دو بیماری کمبود یا اختلال پروتئین های انعقادی به ترتیب فاکتور ۸ در هموفیلی A و فاکتور ۹ در هموفیلی B می باشد. فاکتور ۸ در پلاسما به صورت متصل به مولتی مرهای درشت مولکول به نام فاکتور وون ویلبراند می باشد. به شکلی که فاکتور غیر متصل یا آزاد به فاکتور فوق الذکر از لحاظ عملکردی غیر فعال می باشد. البته این موضوع در مورد فاکتور ۹ صادق نیست. (۲) شدت هموفیلی بر اساس سطح پایه ی فاکتور VIII و IX تعیین می گردد زیرا سطوح فاکتور عمدتاً با میزان شدت خونریزی ارتباط دارد. هموفیلی شدید به سطح فاکتور کمتر از ۱٪ اطلاق می شود که خونریزی های خود به خودی دارند. هموفیلی متوسط به سطح فاکتور ۱-۵٪ گفته می شود که در اثر تروماهای خفیف دچار خونریزی می شوند و هموفیلی خفیف سطح فاکتور بیشتر از ۵٪ را دارند که ممکن سالیان دراز بدون خونریزی باشند یا در اثر تروماهای شدید خونریزی کنند. سطح هموستاتیک فاکتور VIII بیشتر از ۴۰-۳۰٪ و فاکتور IX بیش از ۳۰-۲۵٪ می باشد و حداقل میزان سطح این فاکتورها در افراد نرمال حدوداً ۵۰٪ است. (۳) تزریق فاکتورهای انعقادی ممکن است باعث شروع پاسخ ایمنی بدن در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور VIII و فاکتور IX شود. و در واقع مهارکننده ها آنتی بادی های ضد فاکتور VIII یا فاکتور IX هستند که فعالیت لخته شدن را مختل می کنند. معمولاً اولین نشانه ی ایجاد مهارکننده شکست درمان جایگزینی فاکتور است (متوقف نشدن خونریزی) که و به طور کمتر شایع، مهارکننده ها در طول غربالگری های معمول برای پی گیری شناسایی می شوند. تقریباً در ۳۰٪ بیماران با هموفیلی A آلو آنتی بادی ها (مهارکننده ها) ایجاد می شوند که مستقیماً بر علیه فاکتور VIII وارد عمل می شوند و باعث خنثی سازی و از بین رفتن اثر انعقادی این فاکتور می شوند. میزان مهارکننده در هموفیلی B یا کمبود فاکتور IX حدود ۶-۳٪ (بسیار کمتر از نوع A) می باشد. (۳) به هر حال مهارکننده ها علت اصلی مور تالیتی و موریبیدیته در هموفیلی می باشد و وجود مهارکننده ها یکی از مهمترین چالش ها در درمان هموفیلی است. بیماران با هموفیلی که آنتی بادی مهارکننده دارند مستعد خونریزی های شدید هستند و درمان این افراد نسبت به افرادی که مهارکننده ندارند هم پرهزینه تر و هم مشکل تر می باشد. (۳) تاکنون در این زمینه چندین مطالعه در استان های مختلف کشور انجام شده ولی این مطالعه برای اولین بار در استان قزوین انجام می شود. با توجه به مطالب فوق الذکر می توان اشاره کرد که مهارکننده ها چالش بزرگی را در درمان هموفیلی ها ایجاد می کنند که هدف این مطالعه در مرحله ی اول تعیین شیوع مهارکننده ها در بیماران هموفیلی A و B استان می باشد که با تشخیص زودرس بتوانیم در مواقع خونریزی از عوامل درمانی جایگزین و موثرتر استفاده کنیم که این امر منجر به پیشگیری از اختلالات دائمی و پایدار در ارگان های مختلف این بیماران خواهد شد. در نتیجه از کیفیت زندگی مناسب و طول عمر کافی برخوردار خواهند شد. بررسی متون: مطالعات جهان: در مطالعه ای که توسط Pinto و همکارانش در کشور هند انجام شد میزان شیوع مهارکننده فاکتور ۸ در مناطق مختلف هند مقایسه شد. در این مطالعه ۱۲۸۵ بیمار هموفیلی A مورد مطالعه قرار گرفتند

که ۷۸ نفر (۰۷/۶٪) برای مهار کننده مثبت بودند. بیشترین میزان مهار کننده در جنوب هند و به میزان ۴/۱۳٪ بود. میزان مهار کننده در مناطق مختلف بود و این اختلاف به شدت درمان (intensity)، نوع محصولات به کار برده شده و ویژگی‌های ژنتیکی نسبت داده شد. (۴) در مطالعه ی Borhany و همکاران که در مرکز ملی بیماری‌های خونی و پیوند مغز استخوان karachi از آگوست ۲۰۰۷ تا ۲۰۰۹ انجام شد ۱۴۰ بیمار هموفیلی A با میانگین سنی ۹/۱۱ بررسی شدند که از این بیماران ۱۵٪ دارای مهار کننده بودند. ضمناً در این بررسی ۶۲٪ با پاسخ بالا و ۳۸٪ با پاسخ پایین به دست آمدند. (۵) مطالعه ای که در سال ۲۰۱۰-۲۰۰۵ توسط Vézina در کانادا در بیماران با هموفیلی شدید A انجام شد به بررسی میزان بروز و ریسک فاکتورهای بروز مهار کننده پرداخته شد که بیمارانی که تاکنون درمان نشده بودند تحت ۲۰ روز exposure قرار گرفتند و در ۳۴٪ آن‌ها مهار کننده ایجاد شد. ریسک فاکتورهای محتمل در ایجاد مهار کننده در این مطالعه قومیت، نوع اولین تظاهر خون ریزی (به طور مثال هماتروز)، نوع فاکتور ۸ مورد استفاده و دوز آن در نظر گرفته شد. (۶) در مطالعه ای که در cameroon آفریقا توسط Balôgô از می تا دسامبر ۲۰۱۲ انجام گرفت میزان بروز مهار کننده ی فاکتور ۸ و ۹ مورد ارزیابی قرار گرفت. کل بیماران ۴۲ نفر بودند که رنج سنی آنها ۱۸-۲ سال بود. ۴ نفر آن‌ها هموفیلی B و ۳۸ نفر از شان هموفیلی A داشتند. ۱۹٪ از بیماران بتسدا ی مثبت داشتند که ۲۵٪ آنها با پاسخ بالا طبقه بندی شدند. (۷) در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۲-۲۰۰۸ توسط Fischer و همکاران در سراسر اروپا انجام شد به بررسی بروز مهار کننده در هموفیلی‌های غیر شدید پرداخته شد که در آن مجموع اطلاعات ۶۸ مرکز که در کل ۷۹۶۹ بیمار با هموفیلی A غیر شدید و ۱۸۶۳ بیمار با هموفیلی B غیر شدید داشتند بررسی شد. که میزان آن ۳ برابر شایع تر نسبت به هموفیلی‌های شدید قبلاً درمان شده به دست آمد. هم چنین بیشترین میزان بروز مهار کننده (۷۲٪) در ۵۰ روز اول exposure اتفاق افتاده بود. (۸) در مطالعه ای که Rothschild و همکاران انجام دادند به این نتیجه رسیدند که وجود مهار کننده در افراد مبتلا به هوفیلی یکی از بزرگترین مشکلات درمانی می باشد. و شیوع مهار کننده را در بیماران هموفیلی ۲۰-۳۰٪ A عنوان کردند. (۹) میزان مهار کننده در تحقیقات ۶/۱۳٪ Schoppman گزارش شد. هم چنین در این مطالعه ایجاد مهار کننده مهم ترین عارضه درمان و نتیجه ی تقابل ایمنی بیمار و ژنتیک و عوامل محیطی در نظر گرفته شد. و اشاره شد که موتاسیون‌های ژنتیکی، تفاوت‌های قومیتی، فاکتورهای ایمنی و شدت (intensity) درمان از عوامل موثر در شکل گیری مهار کننده اند. (۱۰) در تحقیقات Ehrenforth و همکاران که مطالعه ی گذشته نگری را روی هوفیلی‌هایی که لااقل یک بار درمان گرفته بودند، انجام دادند و میزان مهار کننده ۲۴٪ در همه ی هموفیلی‌ها (۱۵ نفر از ۶۳ نفر) و ۵۲٪ در هموفیلی‌های شدید (۱۴ نفر از ۲۷ نفر) برآورد شد. (۱۱) در بررسی Oven بیماران هموفیلی A با رنج سنی ۱ تا ۱۸ سال بررسی شدند و میزان مهار کننده به طور میانگین حدود ۲۷٪ گزارش شد. به طوری که در موارد خفیف مشاهده نشد در موارد متوسط ۹ مورد از ۲۷ نفر یعنی ۳۳٪ و در موارد شدید ۷ نفر از ۱۷ نفر یعنی ۴۱٪ به دست آمد. ضمناً تفاوت در بروز به عوامل متعددی از جمله نوق فاکتور به کار برده شده و میزان تجویز آن اشاره شد. (۱۲) و در مطالعه ی Sultani و همکارانش که در ۳۷ مرکز هموفیلی در فرانسه انجام دادند نیز میزان شیوع مهار کننده بررسی شد که نتیجه از رنج ۵/۱۷-۶/۳٪ متغیر بود (۱۳) مطالعه ی CL Eckhardt و همکاران مطالعه ی کوهورت گذشته نگری است که در سازمان ملی ترومبوز و هموستاز (International Society on Thrombosis and Haemostasis). روی بیماران با هموفیلی غیر شدید (non sever) انجام شد و میزان مورتالیتی در آنان را مورد بررسی قرار داد. که در آن ۲۷۰۹ بیمار هموفیلی غیر شدید که از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۱ تحت درمان بودند مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۰۷ مورد از آنان مهار کننده داشتند و میزان مورتالیتی در آنان ۵ برابر افراد فاقد مهار کننده به دست آمد. (۱۴) در مطالعه ای که در United States Hemophilia Treatment Center توسط Walsh CE و همکارانش صورت گرفت، میزان مورتالیتی در هموفیلی‌های شدید ۷۳۸۶ A بررسی شد که بیماران با هموفیلی شدید A در طول ۱۷ سال بررسی شدند که ریت مورتالیتی آنان ۷۰٪ بیشتر از افراد بدون مهار کننده ارزیابی شد. (۱۵) مطالعات ایران: در مطالعه ای که آقای کمپانی و همکارانش در شهر سمنان انجام دادند ۱۰۴ بیمار مبتلا به هموفیلی A را مورد بررسی قرار دادند که در نهایت متوجه شدند ۶ نفر از آنها دارای تیترا پایین و ۴ نفر از آنان دارای تیترا بالا یعنی بیش تر از ۵ بتسدا

بودند. و این که تیتراژهای بالا در گروه سنی ۲۵-۱۱ سال بودند. و به این نتیجه رسیدند که بین سن بیمار و میزان مهارکننده رابطه‌ی معنی‌داری وجود ندارد. و نهایتاً به این نتیجه رسیدند که غربال‌گری همه‌ی بیماران با هموفیلی A هر ۶ ماه یک بار و انجام تست بتسدا جهت ارزیابی مهارکننده برای بیماران تازه تشخیص داده شده ضروری است. (۱۶) در مطالعه‌ی دیگر توسط دکتر پیمان عشقی در استان سیستان و بلوچستان انجام دادند که بیماران با هموفیلی A و B را که در طول سال‌های ۷۸-۱۳۷۷ به بخش خون بیمارستان علی‌اصغر زاهدان مراجعه می‌کردند مورد مطالعه قرار دادند. تعداد کلی بیماران مراجعه‌کننده ۳۶ نفر بود که ۳۰ نفر از آنان هموفیلی A و ۶ بیمار مبتلا به هموفیلی B بودند. شیوع مهارکننده در هموفیلی A ۳۰٪ و در هموفیلی B ۱/۶٪ بود. از مجموع ۳۶ بیمار فقط ۲ نفر دچار هموفیلی متوسط بودند که آنتی‌بادی تولید نشده بود. و بقیه‌ی افراد مبتلا به هموفیلی شدید بودند. محدوده‌ی سنی مورد مطالعه ۳۷-۲ سال بود. در این مطالعه مشخص شد که شیوع مهارکننده‌ها بسیار بیشتر از مطالعات انجام شده در دیگر کشورهاست. از طرف دیگر میزان مهارکننده در تمام بیماران متوسط بود (۵-۱ بتسدا). کاربرد دیگر این تحقیق لزوم استفاده از روش‌های دیگر درمانی در بیماران دارای مهارکننده در مواقع بروز خونریزی بود. (۱۷) دکتر مهدی زاده در سال ۲۰۰۸ در استان تهران مطالعه‌ای را انجام دادند که در آن ۸۸۵ بیمار هموفیلی A و ۱۶۲ بیمار هموفیلی B مورد بررسی قرار گرفتند، که ۸/۹۶٪ مرد و بقیه زن بودند. از این تعداد ۵۵٪ هموفیلی A شدید و ۵۳٪ هموفیلی B شدید داشتند. و میزان مهارکننده با صرف نظر از موارد مشکوک (۵/۸٪) (uncertain) اعلام شد. (۱۸) در تحقیقات شریفیان و همکاران که در استان تهران انجام دادند ۱۲۸۰ بیمار با هموفیلی A بررسی شدند که ۱۸۴ مورد از آنها دارای مهارکننده بودند که ۴/۱۴٪ گزارش شد. از این میان ۱۴۳ نفر تیتراژ پایین و ۴۱ نفر آنتی‌بادی‌ها را با تیتراژ بالا داشتند. (۱۹) در پژوهشی که توسط دکتر زاهدی و همکاران در استان کرمان انجام شد ۱۰۴ بیمار با هموفیلی A با میانگین سنی ۸/۲۳ مورد مطالعه قرار گرفتند که ۱۰٪ آنان هموفیلی شدید با فاکتور ۸ زیر ۱٪ و بقیه متوسط بودند. میزان مهارکننده‌ی فاکتور ۸ در آنها ۶/۱۹٪ (۲۰ نفر) اعلام شد که از استاندارد‌های جهانی بالاتر بود. (۲۰)



منابع

منابع به طور کامل در قسمت منابع متون پیشنهاد نوشته شد در این قسمت به علت محدود بودن تعداد کلمات قابل وارد کردن نبود